



**HAL**  
open science

# Effet d'une exposition répétée au dioxyde d'azote et/ou à des nanoparticules de carbone sur la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique et l'inflammation chez le rat sensibilisé à l'ovalbumine

Ghislaine Lacroix

## ► To cite this version:

Ghislaine Lacroix. Effet d'une exposition répétée au dioxyde d'azote et/ou à des nanoparticules de carbone sur la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique et l'inflammation chez le rat sensibilisé à l'ovalbumine. Rapport Scientifique INERIS, 2013, 2012-2013, pp.41-42. ineris-01869459

**HAL Id: ineris-01869459**

**<https://ineris.hal.science/ineris-01869459>**

Submitted on 6 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Effet d'une exposition répétée au dioxyde d'azote et/ou à des nanoparticules de carbone sur la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique et l'inflammation chez le rat sensibilisé à l'ovalbumine [A]

CONTRIBUTRICE



Ghislaine Lacroix

## NOTES

- (1) Liquide de lavage broncho-alvéolaire.
- (2) Tumor necrosis factor.
- (3) Interféron.

L'asthme constitue l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes dans le monde. Le GINA (*Global Initiative for Asthma*) et l'OMS (Organisation mondiale de la santé) estiment que l'asthme touche environ 300 millions de personnes dans le monde [B]. L'association épidémiologique entre la pollution atmosphérique liée aux particules fines et aux gaz polluants, et l'incidence et la morbidité de l'asthme a été démontrée par plusieurs études [C, D, E], mais le mécanisme par lequel l'exposition aux polluants atmosphériques augmente l'incidence de l'asthme n'est pas connu.

Des études d'exposition humaine contrôlée, des modèles animaux et des études *in vitro* suggèrent l'implication des polluants atmosphériques non seulement dans l'aggravation de l'asthme et des allergies, mais aussi très probablement dans leur développement. Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer l'effet des polluants atmosphériques sur la santé respiratoire et allergique :

- 1) une potentialisation de la réponse allergique par les polluants atmosphériques suite à l'exposition à un allergène, appelé « effet adjuvant » [F] ;
- 2) une induction de l'inflammation des voies aériennes résultant d'un stress oxydant généré par les polluants [F, G].

Il existe peu de données dans la littérature sur l'interaction des particules fines et des polluants gazeux. En particulier, nous ne

savons pas comment des mélanges de polluants gazeux et particulaires peuvent moduler la réponse immunitaire et affecter la sévérité de l'inflammation pulmonaire allergique ou la réactivité bronchique. Peu d'études ont évalué les effets de l'exposition combinée aux particules et aux polluants atmosphériques gazeux et, à notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'exposition combinée au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et aux nanoparticules de carbone (CNP) dans les modèles expérimentaux d'asthme allergique chez l'animal.

L'objectif de ce travail, qui a fait l'objet d'une thèse de doctorat [H], était donc d'étudier l'effet de l'exposition combinée au NO<sub>2</sub> et aux CNP durant la période de sensibilisation à l'allergène chez le rat Brown Norway. Les effets de cette interaction ont été évalués sur la fonction, la morphologie et l'inflammation pulmonaire ainsi que sur la réactivité bronchique.

Les rats ont été exposés soit à de l'air, soit à 10 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>) de NO<sub>2</sub>, six heures par jour, cinq jours par semaine pendant quatre semaines. Durant cette période, certains animaux ont été sensibilisés à l'ovalbumine (OVA), les autres ont reçu un placebo. Enfin, certains animaux ont été exposés par voie intratrachéale à des CNP (Degussa-FW2: 13 nm de diamètre, Evonik Industries, Essen, Allemagne, 0,5 mg/kg à J0, J7 et J14) suspendues dans du sérum physiologique contenant du surfactant synthétique (véhicule), les autres n'étant instillés que par le véhicule. Toutes les combinaisons étaient donc représentées, allant d'animaux exposés à l'air et non sensibilisés à des animaux sensibilisés et exposés au NO<sub>2</sub> et aux CNP.

## Les principales observations

- L'exposition au NO<sub>2</sub> pendant quatre semaines augmente considérablement l'inflammation allergique pulmonaire chez les animaux sensibilisés à l'OVA, avec une augmentation de l'infiltration cellulaire dans le lavage broncho-alvéolaire, de l'expression de diverses cytokines dans le sérum et de la réactivité des voies aériennes à la provocation spécifique et non spécifique.

- L'exposition aux CNP une fois par semaine pendant l'exposition au NO<sub>2</sub> était caractérisée par une augmentation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages alvéolaires dans le LLBA<sup>(1)</sup>, et l'élévation des taux de TNF<sup>(2)</sup>-α et d'IFN<sup>(3)</sup>-γ dans le sérum. ➤

## Références

- [A] Layachi S., Rogerieux F., Robidel F., Lacroix G., Bayat S., PLoS One 7(9), 2012, p. 28.
- [B] Kim H. Y. et al. Nat Immunol, 2010, 11, pp. 577-584.
- [C] Brunekreef B. et al. Res Rep Health Eff Inst, 2009, (139), pp. 5-71.
- [D] Kelly F. J., Fussell J. C., 2011, Clin Exp Allergy 41(8), pp. 1059-1071.
- [E] Grigg J. Paediatric Asthma, 2012, 56, pp. 134-142.
- [F] Bonay M., Aubier M. Med Sci, 2007, 23(2), pp. 187-192.
- [G] Baeza A., Marano F. Med Sci, 2007, 23(5), pp. 497-501.
- [H] Layashi S. Thèse soutenue le 10 octobre 2012, Université de Picardie Jules -Verne, Amiens, Biologie Santé, 190 pages.



• L'exposition concomitante aux CNP et au NO<sub>2</sub> lors de la sensibilisation à l'OVA a atténué la réactivité des voies respiratoires à la fois à la métacholine et à l'allergène, et a diminué le taux des cytokines responsables de l'allergie dans le sérum des animaux NO<sub>2</sub>+OVA+CNP par rapport aux animaux NO<sub>2</sub>+OVA.

• La sensibilisation à l'OVA, mais aussi l'exposition au NO<sub>2</sub> et aux CNP modifient le volume gazeux suggérant un ralentissement de la croissance, comparé aux rats témoins exposés à l'air et traités avec du sérum physiologique, suggérant un ralentissement de la croissance pulmonaire.

**Conclusion**

Les résultats de cette étude suggèrent un effet immunomodulateur des CNP sur l'action pro-inflammatoire de l'exposition au NO<sub>2</sub> chez les rats sensibilisés, se traduisant par une diminution de l'intensité de la réponse allergique induite par l'exposition des rats sensibilisés au NO<sub>2</sub>. Par ailleurs, il apparaît que le NO<sub>2</sub>, les CNP et la sensibilisation à l'OVA peuvent tous ralentir considérablement la croissance pulmonaire homogène chez le rat jeune. Ce modèle pourrait être utilisé pour étudier l'effet des polluants environnementaux sur le développement pulmonaire.

**ABSTRACT**

The interaction of particulate and gaseous pollutants in their effects on the severity of allergic inflammation and airway responsiveness are not well understood. We assessed the pulmonary effects of exposure to

NO<sub>2</sub> in the presence or absence of repetitive treatment with carbon nanoparticle (CNP) during allergen (ovalbumin) sensitization and challenges in Brown-Norway (BN) rats. groups of control and OVA-sensitized rats were exposed to NO<sub>2</sub> (10 ppm, 6 h / d, 5d / 7) for 4 weeks, to CNP (Degussa-FW2, 13 nm) or to both pollutants. Our results show that NO<sub>2</sub> exposure significantly increases lung inflammation, airway responsiveness, and expression of Th2-type cytokines in sensitized animals. CNP led only to lung inflammation, and expression of Th1 cytokines, without significant change in bronchial reactivity. Sensitized animals simultaneously exposed to NO<sub>2</sub> and CNP had a less pronounced airway hyperresponsiveness than those exposed to NO<sub>2</sub> alone, and decreased Th2 cytokines. We conclude that exposure to CNP could have an immunomodulatory effect on inflammation induced by NO<sub>2</sub> exposure in allergen-sensitized BN rats.

**Figure 1**

**Histologie pulmonaire après les différentes conditions expérimentales**

L'infiltration inflammatoire est importante dans la sous-muqueuse bronchique, avec la présence de sécrétions de mucus dans la lumière bronchique chez les animaux sensibilisés à l'ovalbumine (OVA). Ces caractéristiques sont aggravées chez les animaux exposés au NO<sub>2</sub>. Chez les animaux traités par les nanoparticules de carbone (CNP), on note la présence de macrophages ayant des granulations noirâtres, mais avec une infiltration cellulaire pérbronchique moins prononcée par rapport aux animaux sensibilisés à l'OVA.

